

Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES: SEGURANÇA E EFEITOS A LONGO PRAZO

Filipe Ataíde Santiago Castelo

Orientador:
Prof. Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Coorientador:
Dr. Luís Araújo Azevedo Maia

O autor declara não haver conflitos de interesse

Endereço:

Filipe Castelo

Avenida Vasco da Gama 186, 4405-610 Valadares VNG

Correio eletrónico: filipecastelo92@gmail.com

Agradecimentos:

Gostaria de começar por agradecer aos meus pais, Luís Castelo e Maria Manuel Santiago, pela pessoa que me tornei e pelo seu apoio incondicional.

Agradeço também ao meu irmão Diogo Castelo e à minha cunhada Ana Margarida Castelo por me terem guiado no ensino superior. E também ao meu sobrinho Afonso por ser a mais recente alegria.

Obrigado ao Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças e ao Dr. Luís Araújo Azevedo Maia pela sua disponibilidade e orientação na dissertação que se segue.

À Tuna Académica de Biomédicas que, para além de amigos, se revelaram verdadeiros professores de valores e do sentido de responsabilidade.

Por fim gostaria de deixar uma palavra de agradecimento a todos os amigos, colegas e professores que me acompanharam ao longo deste percurso e que sempre me inspiraram a ser melhor.

Resumo

Os Inibidores da bomba de prótons (IBP) são dos medicamentos mais prescritos na atualidade, quer pelo grande número de doentes com doença de refluxo gastro esofágico, quer pelos doentes polimedicados aos quais é receitado, na maior parte das vezes, um IBP como "protetor gástrico". Os idosos, frequentemente polimedicados, são muitas vezes medicados cronicamente com IBP e como tal podem revelar-se mais suscetíveis a possíveis efeitos não desejados da supressão ácida. Por outro lado o início da sua toma por jovens, como ocorre com frequência, pode levar ao aparecimento posterior de efeitos laterais, por vezes graves, numa fase mais avançada da vida.

Os principais efeitos laterais a longo prazo, discutidos na literatura, associados à toma de IBP são: a alteração da histologia gástrica; a hipergastrinemia e consequente predisposição a carcinoma gástrico; formação de pólipos das glândulas fúndicas; alteração na absorção e metabolismo de outros fármacos; défices absorptivos, por exemplo de vitamina B12; interferência com o metabolismo ósseo, osteopenia, osteoporose e fratura óssea; pneumonia adquirida na comunidade e nosocomial; infeção por *Clostridium difficile*; eventos cardiovasculares como síndrome coronário agudo e, mais recentemente, demência no idoso. Contudo, apesar de todos estes efeitos laterais já terem sido apontados à supressão ácida crónica com IBP, muitos deles mantêm-se controversos quanto à sua veracidade e relação causa-efeito, pelo que no panorama atual em que a prescrição de IBP é considerável torna-se fulcral avaliar a sua segurança a longo prazo.

Nesta revisão pretende-se abordar os efeitos laterais a longo prazo mais frequentemente apontados aos IBP e avaliar a segurança da terapia crónica com este fármaco através de uma revisão da literatura mais recente e pertinente.

Palavras-chave

IBP; supressão ácida; efeitos adversos; longo prazo; histologia gástrica; hipergastrinemia; défice absorptivo; vitamina B12; osteoporose; fratura óssea; PAC; *C. difficile*; SCA; demência.

Abstract

Proton pump inhibitors (PPI) are one of the most prescribed medications worldwide, not only because of the high prevalence of gastroesophageal reflux disease patients, but also because it is often prescribed as a "gastroprotective drug" in polymedicated patients. Elder patients, who are frequently polymedicated, are many times prescribed chronic PPI therapy and, as such, they may be more susceptible to possible adverse effects of acid suppression. On the other hand, patients who start chronic PPI therapy early may not present immediate side effects, however they might show serious anomalies in the long run.

The main PPI associated long term side effects which are discussed in recent literature are: altered gastric histology; hypergastrinemia induced gastric cancer; fundic gland polyp formation; impaired drug absorption or metabolism; problems with nutrient absorption, such as vitamin B12; altered bone metabolism, osteoporosis and bone fracture; community acquired and nosocomial pneumonia; *Clostridium difficile* infection; cardiovascular events such as acute coronary syndrome and, more recently, dementia in the elderly. However, even if all these side effects have already been associated with PPI gastric suppression, many are still controversial in what relates to their true etiology and causality. In this respect, and because PPI are widely prescribed, it is essential to evaluate their long term safety.

This review intends to examine the most common long term side effects related to PPI therapy and to evaluate whether chronic PPI therapy is safe by consulting the most recent and relevant literature.

Keywords

PPI; acid suppression; adverse effects; long term; gastric histology; hypergastrinemia; impaired absorption; vitamin B12; osteoporosis; bone fracture; CAP; *C. difficile*; ACS; dementia.

Lista de Abreviaturas

A β - Amiloide β
ADMA - dimetilarginina assimétrica
ADN - ácido desoxirribonucleico
ADP - adenosina difosfato
AINE - anti inflamatório não esteroide
ALA - *acid lowering agentes*
AOR - *adjusted odds ratio*
ATPase - adenosina trifosfatase
AVC - acidente vascular cerebral
CDAD - *Clostridium difficile-associated disease*
CDI - *clostridium difficile infection*
CYP 450 - citocromo P450
DDAH - dimetilarginina dimetilaminohidrolase
DMO - densidade mineral óssea
DRGE - doença de refluxo gastroesofágico
ECL - *enterocromafin-like*
eNOS - síntase de óxido nítrico endotelial
FI - fator intrínseco
H2RA - antagonista dos recetores de histamina
HR - *Hazard ratio*
IBP - inibidor da bomba de prótons
IC - intervalo de confiança
MACE - *major cardiovascular event*
MRSA - *Staphylococcus aureus* meticilino resistente
NET - tumor neuroendócrino
NOS - síntase de óxido nítrico
NSTEMI - *Non ST-elevated myocardial infarction*
OR - *Odds ratio*
PAC - pneumonia adquirida na comunidade
PACAP - peptídeo ativador da adenilato-ciclase pituitária
PACS - pneumonia associada a cuidados de saúde
PF - *Practice Fusion, Inc*
PGF - pólipos de glândulas fúndicas
PSM - *propensity score matched*
RCT - ensaio clínico randomizado
RR - Risco relativo
SCA - síndrome coronária aguda
STEMI - *ST-elevated myocardial infarction*
STRIDE - *Stanford Translational Research Integrated Database Environment*
VB12 - vitamina B12
VCM - volume corpuscular médio
ZES - síndrome Zollinger-Ellison

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	ii
Lista de Abreviaturas	iv
Introdução.....	1
Metodologia	3
Resultados e Discussão.....	3
Hipergastrinemia, Atrofia e Histologia Gástrica.....	3
Infeções entéricas e <i>Clostridium difficile</i>	6
Absorção de Vitamina B12	7
Osteoporose, cálcio e fratura óssea	9
Pneumonia Adquirida na Comunidade.....	12
Síndrome Coronária Aguda	13
Demência	16
Conclusão	18
Bibliografia	20

Índice de Figuras e Tabelas:

Figura 1 - Anatomia da célula parietal e ATPase.....	1
Figura 2 - Estrutura dos inibidores da bomba de prótons.....	2
Figura 3 - Mecanismo de regulação ácida.....	4
Tabela 1 - Resumo dos valores totais de <i>forest plots</i> de diferentes meta-análises.....	18

O grupo das imidazopiridinas inclui apenas o tenatoprazole que possui uma ativação mais demorada e um efeito mais duradouro.¹

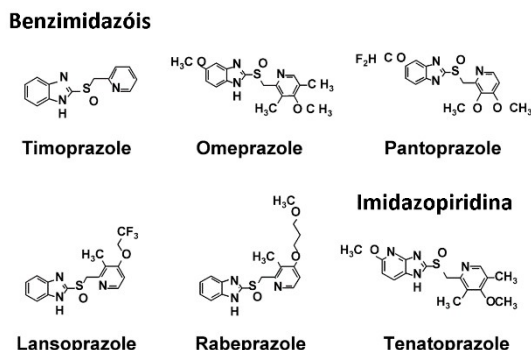


Figura 2: Estrutura dos inibidores da bomba de prótons. Adaptado¹

Os IBP foram introduzidos na década de 1980 e revolucionaram o tratamento agudo e crónico das doenças relacionadas com a secreção ácida.³ Atualmente os IBP são uma das classes de fármacos mais utilizados a nível mundial, sendo que anualmente são gastos 26 mil milhões de dólares⁴. Em Portugal no ano de 2014 gastou-se cerca de 40 milhões de euros em IBP.⁵ Os IBP são utilizados no tratamento de várias doenças relacionadas com a secreção ácida tal como úlceras pépticas, erradicação da infeção por *Helicobacter pylori*, tratamento e prevenção de úlceras associadas a anti-inflamatórios não esteroides (AINE), síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) e doença de refluxo gastroesofágico (DRGE).³ Desde 2009 que o omeprazole (o mais utilizado dos IBP) pertence à lista de fármacos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS).⁶

Devido à etiologia de algumas das doenças tratadas com IBP estes fármacos são por vezes utilizados durante longos períodos de tempo, pelo que se levanta a necessidade de avaliar a sua segurança a longo prazo. Neste contexto, os efeitos mais evidentes são a hipocloridria sustentada e hipergastrinemia. Nos últimos anos foram reportadas novas associações entre o uso crónico de IBP e alguns efeitos laterais cuja relação não parece totalmente evidente. Esta dissertação propõe analisar os artigos mais recentes que investigam a associação dos IBP com patologias importantes e evitáveis. Os possíveis efeitos adversos a longo prazo discutidos nesta dissertação são: a hipergastrinemia, atrofia e alteração da histologia gástrica; infeção e doença por *Clostridium difficile*; défice de absorção de Vitamina B12 (VB12); défice de absorção de cálcio e osteoporose; pneumonia adquirida na comunidade (PAC); síndrome coronária aguda

(SCA) e demência. Com esta revisão pretende-se estabelecer qual a evidência mais robusta na bibliografia atual e procurar um consenso entre os diversos estudos realizados nesta área.

Metodologia

Na presente revisão bibliográfica foram consultados artigos de investigação e de revisão sistemática retirados de bases de dados eletrónicas através do motor de pesquisa PubMed (MEDLINE). Foram utilizadas na pesquisa as palavras-chave traduzidas para inglês. Outras fontes de informação utilizadas foram artigos da base de dados do UpToDate (gerido pela Wolters Kluwer) e Medscape.

A pesquisa de artigos foi realizada entre Setembro de 2015 e Abril de 2016. Os artigos foram selecionados de acordo com o corpo do artigo, a revista de publicação, ano de publicação e relevância.

Resultados e Discussão

Hipergastrinemia, Atrofia e Histologia Gástrica

A gastrina é uma hormona peptídea produzida pelas células G do antro gástrico. Esta hormona tem um efeito trófico nas células enterocromafim-like (ECL) que têm um papel importante na produção do ácido gástrico. As células ECL produzem histamina-2 que por sua vez atua sobre os recetores de histamina das células parietais, estimulando a secreção ácida. A hipergastrinemia tem um papel importante, ainda que pouco esclarecido, na carcinogénese gástrica. Algumas doenças que pressupõem níveis elevados de gastrina podem cursar com o desenvolvimento de neoplasia gástrica tal como adenocarcinomas, tumores neuroendócrinos (NET) e neoplasia das células ECL. Estando esta ligação entre a hipergastrinemia e tumores gástricos estabelecida, será então importante avaliar se o tratamento crónico com IBP causa um aumento significativo de gastrina de forma a aumentar o risco de neoplasia gástrica.^{7, 8}

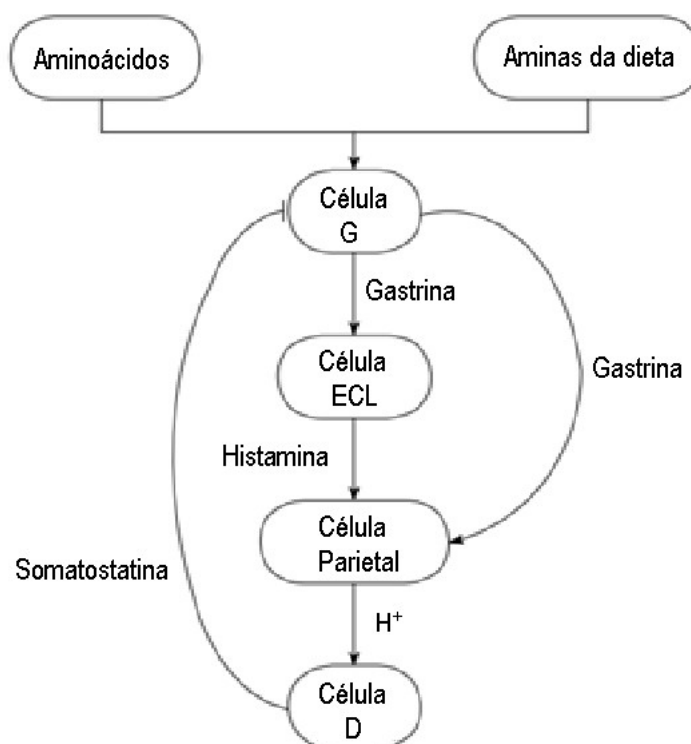


Figura 3: Mecanismo de regulação ácida, adaptado⁸

O pH elevado, como consequência da terapia com IBP, leva a uma hiperprodução de gastrina que causa a hiperplasia das células ECL. Ratos tratados com IBP durante toda a vida desenvolveram displasia das células ECL e tumores neuroendócrinos (NET).⁹ Apesar dos estudos que revelam NET em animais, em humanos tratados com IBP apenas existem alguns relatos de caso de NET. Uma das justificações para a escassez destes casos em humanos é a resposta dos ratos à supressão ácida, uma elevação da gastrina sérica 10 vezes superior à elevação da gastrina sérica em humanos.⁹ No entanto é importante avaliar o efeito do tratamento a longo prazo com IBP na histologia gástrica humana. Vários estudos apontam para um aumento na densidade celular ECL, e os resultados são consistentes apontando para um pico de densidade após 4-5 anos de tratamento com IBP.⁷

Em certas doenças que cursam com elevação dos níveis séricos de gastrina, como o Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), pode ocorrer neoplasia das células ECL.¹⁰ Como a toma crônica de IBP também resulta num aumento dos níveis de gastrina, e pela evidência retirada de alguns modelos animais, é essencial examinar a sua associação com NET, displasia gástrica e neoplasia das células ECL. A hipergastrinemia resultante atinge valores entre 100 a 500pg/mL e

é uma das causas para falsos positivos nos doentes com ZES, em quem os valores podem ir de 100 a >1000pg/mL.¹¹ Existe assim uma alta intervariabilidade nos valores apresentados por diferentes doentes. Após 1-2 anos de tratamento com IBP a gastrina atinge um valor plateau (100-500pg/mL).⁷

O aumento da densidade celular e a hiperplasia das células ECL estão positivamente correlacionadas com a hipergastrinemia. Dependendo do estudo, o grau de hiperplasia das células ECL pode variar entre os 17% e os 54% (3-19% basal). Segundo uma meta-análise por *Song et al*, os doentes com supressão ácida crónica por IBP têm maior risco de desenvolver hiperplasia difusa (OR: 5,01; P=0,007) ou micronodular (OR: 3,98; P=0,02). Mesmo entre os doentes tratados com IBP existe uma associação mais evidente com hiperplasia micronodular naqueles que são *H. pylori* positivos.¹² *Lundell et al* postulam que isto se deve a um fator sinérgico entre a supressão ácida e um processo não identificado causado pela *H. pylori*. Contudo, apesar de haver numerosos estudos que referem aumento da densidade celular ECL e hiperplasia, nenhum dos estudos analisados refere casos de displasia ou neoplasia em doentes tratados cronicamente com IBP.^{12, 7}

Relativamente à atrofia do corpo gástrico, a prevalência é maior nos doentes tratados cronicamente com IBP que também apresentam infeção por *H. pylori*.⁹ Isto porque a supressão gástrica crónica com IBP causa a “migração” do *H. pylori* do antro gástrico para o corpo onde mais facilmente causa atrofia.^{7,12} Devido a estas evidências o consenso de Maastricht IV/Florence recomenda a erradicação do *H. pylori* antes do início da terapia com IBP.¹³ Por fim, os doentes a fazer terapia crónica com IBP, *H. pylori* positivos e com atrofia do corpo gástrico melhoram a condição histológica gástrica após erradicação de *H. pylori*.⁷

Os Pólipos de Glândulas Fúndicas (PGF) esporádicos possuem uma associação positiva ao tratamento crónico com IBP em doentes *H. pylori* negativo¹⁴. Os doentes com supressão gástrica por IBP têm um risco quatro vezes superior de desenvolver PGF em relação à população geral.¹⁵ Os PGF podem ser esporádicos ou associados a polipose adenomatosa familiar, estes tornam-se displásicos frequentemente (30-50%) e podem evoluir para neoplasia. Os PGF esporádicos raramente se tornam displásicos (1%) e têm uma evolução indolente que não progride para neoplasia^{16, 17}. Os PGF observados em associação à terapia continuada com IBP por norma regredem com a cessação da supressão gástrica, contudo, devido à sua evolução indolente, os PGF não justificam a cessação do IBP nem vigilância endoscópica.^{15, 17}

Não é ainda possível confirmar uma associação entre a toma crónica de IBP e o desenvolvimento de neoplasia gástrica. Contudo, existem alterações histológicas e serológicas importantes nestes doentes que não podem ser ignoradas e devem ser melhor estudadas. A hiperplasia das células ECL e formação de PGF são os efeitos mais aceites, contudo não é certa a sua relevância clínica. Quanto à atrofia gástrica, o maior fator confundidor é a presença de *H. pylori* que pode explicar os resultados conflituosos de alguns estudos.

Infeções entéricas e *Clostridium difficile*

O *Clostridium difficile* é um bacilo anaeróbio gram-positivo que invade o trato gastrointestinal. Pode ser assintomático ou causar doença grave e potencialmente mortal. A patogenia do *C. difficile* reside nas toxinas produzidas responsáveis pela desintegração da membrana celular que resulta em inflamação e morte celular.^{18, 19} O *C. difficile* transmite-se por via fecal-oral sob a forma de esporo ou vegetativa. A forma vegetativa é destruída pelo pH ácido do estômago, enquanto os esporos são capazes de resistir. A infeção por *C. difficile* designa-se por *Clostridium difficile infection* (CDI) e quando a estirpe é patogénica leva a doença: *Clostridium difficile-associated disease* (CDAD).¹⁹

A CDI é atualmente a infeção nosocomial mais comum (ultrapassando o *Staphylococcus aureus* metilino resistente (MRSA)). O ribotipo 027 é considerado hipervirulento. Contudo, o aumento da incidência de CDI não pode ser diretamente atribuída a esta estirpe pois não se tem observado um aumento da sua prevalência, mas antes um declínio. Como tal, será necessário encontrar outra explicação para esta alteração epidemiológica, possivelmente no aumento da suscetibilidade do hospedeiro.^{19, 20}

Os fatores de risco conhecidos para CDI são: idade, sexo, antibioterapia, hospitalização, cuidados continuados, cirurgia gastrointestinal, quimioterapia e doença crónica. Mais recentemente, de forma a explicar o aumento da incidência observada, surgiu a possibilidade da supressão ácida também ser fator de risco para CDI.²⁰

Uma das funções do ácido gástrico é a eliminação de patogéneos. A secreção ácida confere ao estômago um pH de 1.4, contudo os doentes com DRGE ou úlcera péptica necessitam de um pH gástrico > 4 para controlarem os sintomas de refluxo e promoverem a cicatrização de lesões. Foi demonstrado que um pH > 4 está associado a maior risco de infeção entérica em

modelos animais e que o omeprazole inibe a atividade bactericida, quimiotaxia e fagocitose de neutrófilos *in vitro*.^{20, 19}

Várias revisões sistemáticas procuraram analisar qual o risco acrescido para CDI em doentes sob supressão gástrica com IBP. *Janarthanan et al* apuraram com a sua meta-análise um RR de 1,69 (IC 95% 1,395-1,974) para CDAD.²¹ *Deshpande et al* concluíram que, doentes tratados com IBP apresentavam OR de 2,15 (IC 95% 1,82-2,55) para CDI recorrente.²⁰ *Kwok et al* também avaliaram o aumento do risco de CDI em doentes com supressão ácida com IBP mas para além disso observou que a antibioterapia concomitante com IBP surtia um efeito cumulativo com 19% de risco acrescido (OR 1,74, IC 95% 1,47-2,85 IBP e OR 1,96, IC 95% 1,03-3,70 IBP+Antibiótico vs IBP). Para além disso, sugerem que os H2RA, apesar de também apresentarem risco acrescido para CDI, este não é tão significativo quando comparado com o risco associado a IBP (H2RA vs IBP OR 0,71, IC 95% 0,53-0,97).²² *Howell et al* avaliaram a relação dose-resposta num estudo coorte prospetivo farmacoepidemiológico e observaram um aumento no risco de CDI nos doentes tratados com IBP bidiário, quando comparado com dose única diária.¹⁹

Podemos concluir que a terapia com IBP aumenta o risco para CDI, CDAD e a sua recorrência. Como tal, a supressão ácida com IBP deve ser evitada em doentes com alto risco para CDAD. Podemos optar por realizar supressão ácida com outros fármacos como os antagonistas dos recetores H2 (H2RA), que aparentam apresentar um risco menor. Caso o doente não possa prescindir de tratamento com IBP deve-se procurar instituir a menor dose terapêutica possível e estar atento a eventuais queixas para atuar o mais rápido possível, de forma a minimizar o impacto causado pela instalação ou recorrência desta infeção.

Absorção de Vitamina B12

A vitamina B12, ou cobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel que tem uma função essencial para o bom funcionamento do sistema nervoso central e hematológico. Está também envolvida no metabolismo de virtualmente todas as células do corpo humano, especialmente no que toca à síntese e manutenção de ácido desoxirribonucleico (ADN). É uma vitamina essencial que tem de estar presente na dieta. É conhecido que o ácido gástrico é necessário para que a pepsina consiga clivar a VB12 ligada às proteínas para que se reassocie à proteína-R no estômago e mais tarde ao fator intrínseco (FI) no duodeno. Vários estudos a curto prazo referem uma diminuição da absorção da VB12 ligada a proteína, mas não da VB12 cristalina, em doentes

com supressão ácida.²³ O déficit de VB12 resulta em patologia hematológica e neuropsiquiátrica. Causa anemia macrocítica e megaloblástica, parestesias, alterações da marcha, disfunção autonómica, depressão, psicose e estado confusional.²⁴

Assim, podemos supor uma associação entre a supressão ácida causada por IBP e um possível déficit de absorção de VB12 uma vez que o pH gástrico elevado pode não ser capaz de clivar a ligação proteica que impede a absorção da VB12. Contudo, os estudos realizados nesta área não permitem tirar conclusões de grande evidência pois a maioria destes são retrospectivos e possuem amostras pequenas.²³

Jung et al realizaram uma meta-análise em 2015 onde avaliaram 5 estudos que procuravam uma associação entre *acid-lowering agents* (ALA) e déficit de VB12. Com esta meta-análise, *Jung et al*, concluíram que doentes que tomam ALA durante 10 meses ou mais têm um risco superior para déficit de VB12. Os autores, para além de suportarem a ligação entre ALA e déficit de VB12, também observaram uma relação dose-dependente nesta associação, IBP têm uma associação mais evidente do que H2RA e dentro de cada classe de fármaco doses mais elevadas levam a uma redução mais acentuada. Os autores concluem que a associação entre ALA e déficit de VB12 está presente, mas não podem afirmar que é causativa. Defendem a realização de controlo dos níveis séricos de VB12 de 2 em 2 anos para todos os doentes tratados cronicamente com ALA. Recomendam ainda que se realizem mais estudos com amostras maiores e divididas por grupos etários.²⁴

Hirschowitz et al avaliaram 61 doentes com hipersecreção ácida tratados com lansoprazole e foi observado que quanto mais longa a terapia com IBP maior a diminuição de VB12 sérico. O tratamento prolongado com IBP diminuiu a média da VB12 sérica em 46%. Cerca de 10% dos doentes apresentaram valores subnormais de VB12. Contudo, como os doentes eram hipersecretores, os autores ressaltam que o pH gástrico de 50% dos doentes era inferior a 3,5 mesmo com IBP e que por isso do estudo não se podem retirar conclusões para doentes com supressão ácida efetiva. Assim, a diminuição de VB12 neste estudo não é clara e tanto pode ser devida ao IBP ou a fatores confundidores não identificados.²⁵

Um estudo com 34 idosos institucionalizados (17 a tomar IBP a longo prazo e 19 sem IBP) avaliou a VB12 sérica basal e após administração de VB12 (500µg/semana) durante 8 semanas. Inicialmente 75% dos idosos tratados cronicamente com IBP tinham déficit de VB12 contra apenas 11% do grupo não-IBP (p=0.006). Após as 8 semanas de tratamento o grupo IBP crónico passou dos 75% para 24% (p=0.012) com déficit de VB12. Os autores do estudo sugerem

uma possível associação entre a toma crónica de IBP e o défice de VB12 em idosos e sugerem uma vigilância mais apertada nestes doentes. Este estudo, contudo, apresenta falhas tal como a pequena amostra e a ausência de controlo com placebo.²⁶

Um outro estudo procurou analisar os valores de VB12, volume corpuscular médio (MCV) e homocisteína em 125 idosos tratados com IBP e comparar os resultados com os dos seus companheiros que não tomavam IBP. Não foi observada diferença significativa entre os casais. O estudo revela falhas tal como diferenças no género e idade entre os casais.^{24, 23}

A associação entre a toma de IBP e o défice de VB12 está presente, mas sem evidência para a sua causalidade. Mais estudos, prospetivos, randomizados e com controlos bem definidos, têm que ser realizados nesta área de forma a confirmar ou negar a associação causal entre a terapia com IBP e o défice de VB12. Atualmente, muitos fatores confundidores estão ainda presentes como por exemplo a idade avançada dos doentes, as suas comorbilidades e possível polimedicação. O doseamento dos níveis de VB12 a todos os doentes medicados com IBP pode ser excessiva, mas em alguns casos apropriada e o médico que receita um IBP deve conhecer o seu doente e estar atento a esta possibilidade.

Osteoporose, cálcio e fratura óssea

O cálcio é absorvido no duodeno e jejuno proximal sobretudo sob a forma de carbonato de cálcio, e ligado a proteínas com carga negativa (40%), atravessando a membrana do enterócito pelos canais de cálcio (TRPV6) por transporte ativo. Em ambas as situações a presença de um meio ácido facilita tanto a ionização do cálcio como a rutura da sua ligação a proteínas. Assim, é plausível sugerir que um aumento do pH gástrico pode interferir na absorção deste ião. A absorção do cálcio depende da presença de vitamina D ou calcitriol. Quando a absorção de cálcio está diminuída, a vitamina D é hidroxilada, o que vai facilitar o transporte de cálcio. Causas bem definidas para a diminuição da absorção do cálcio são a idade, défice de estrogénio e défice de vitamina D.²⁷

Recentemente surgiu a hipótese da supressão ácida com IBP estar relacionada com osteoporose, alteração da densidade e estrutura óssea e fraturas ósseas (principalmente fratura pélvica). Os fenómenos que atualmente sugerem como explicação são não só a diminuição da absorção do cálcio, mas também a interferência com as bombas de protões dos osteoclastos.^{27, 23,}

Os estudos realizados com o propósito de avaliar a absorção de cálcio em doentes tratados com IBP são inconsistentes, sendo um dos exemplos o estudo de *O'Connell et al* que após 14 dias com IBP observou que a absorção do carbonato de cálcio diminuiu 41% comparado com o basal. Contudo, o carbonato de cálcio foi administrado em jejum o que contrasta com outros estudos em que o carbonato de cálcio administrado juntamente com alimento não sofreu alteração na absorção.²⁹ *Graziani et al* avaliaram o cálcio sérico e urinário após administração de uma refeição teste com 1g de cálcio. O estudo tinha um *design crossover* com 8 adultos saudáveis. Nos adultos a tomar placebo o cálcio sérico e urinário aparecia significativamente elevado enquanto se mantinha inalterado nos que tomavam omeprazole. No entanto estes estudos não medem diretamente a absorção do cálcio a nível da mucosa intestinal.²⁸ *Serfaty-Lacrosniere et al* não encontraram alteração na absorção de cálcio ao realizarem uma lavagem intestinal completa 12h após administração de uma refeição teste. No entanto, as idades do grupo placebo e grupo omeprazole tinham uma diferença considerável com uma idade média de 59 e 39 anos respetivamente. Uma vez que a absorção de cálcio diminui com idade esta pode ser uma justificação para que não haja diferença de absorção entre os grupos.²⁸

Apesar da inconsistência dos resultados, estes devem ser tidos em conta e como tal devemos considerar a possibilidade de um estado hipoclorídrico poder levar a redução da absorção de cálcio e que a terapia crónica com IBP pode influenciar o metabolismo ósseo futuro.

A terapia de supressão ácida com IBP e H2RA parece estar associada a uma redução da densidade mineral óssea (DMO) do colo do fémur e da coluna vertebral lombar segundo um pequeno estudo com doentes em diálise crónica. Para além disto, um estudo retrospectivo com 5995 homens e 5339 mulheres > 65 anos seguidos durante aproximadamente 5 anos revelou uma diminuição da DMO nos homens (0,946g/cm² vs. 0,959g/cm², p=0,05) e nas mulheres (0,729g/cm² vs. 0,736g/cm², p=0,37), no entanto os autores ressaltam que as diferenças entre as DMO não têm poder estatístico suficiente para serem significativas.³⁰ Outros estudos que envolvem supressão ácida cirúrgica também exibem resultados conflituosos. Em doentes submetidos a gastrectomia e antrectomia observou-se uma redução da densidade óssea de 22 a 37% da coluna lombar, no entanto outros submetidos apenas a vagotomia não exibiram tal diminuição. Esta diferença pode sugerir que a hipocloridria não é o único fator associado à diminuição da DMO.²⁷

Um estudo retrospectivo com uma amostra grande para fratura pélvica refere uma OR 1,44 (95% IC 1,30 – 1,59) para doentes tratados com IBP por período superior a 1 ano e ainda uma

associação dose dependente em que doentes tratados com 1,75 vezes a dose média diária apresentavam um risco de fratura 2,65 vezes superior (95% IC 1,80–3,90).²³ *Targownik et al* referem não haver associação entre IBP e fratura durante 6 anos de tratamento, contudo ao fim de 7 anos de supressão ácida uma associação positiva com fraturas osteoporóticas do punho, pélvis e coluna tornou-se evidente (AOR 1,92, 95% IC 1,16–3,18). *Roux et al* realizaram um estudo prospetivo em 1211 mulheres pós-menopausa onde foram contabilizadas as fraturas basais e após 6 anos de terapia com omeprazole. Após eliminação de fatores confundidores e ajustado à idade, foi obtido um RR de 3,10 (95% IC 1,14–8,44). Não foi incluído no estudo a duração e dosagem exata de omeprazole.^{27, 23}

Contudo, alguns estudos apontam no sentido de não haver associação entre a toma de IBP e a frequência de fraturas e diminuição da DMO. Um exemplo é um estudo caso-controlo por *Kaye et al*, que selecionou indivíduos sem fatores de risco major para osteoporose ou fratura óssea. Os casos tinham fratura óssea prévia e os controlos não. Posteriormente avaliou-se quais os medicados com IBP, estes possuíam um RR=0,9 (IC 95%).³¹ Outro estudo caso-controlo encontrou uma associação positiva entre indivíduos tratados com IBP e aumento do risco de fratura pélvica apenas naqueles que apresentavam pelo menos um fator de risco major para fratura óssea. Os casos tratados com IBP sem qualquer fator de risco para fratura pélvica não apresentavam risco aumentado.³²

A hipocloridria pode não ser a única explicação para o aumento da fratura óssea e diminuição da absorção de cálcio e DMO. Os osteoclastos utilizam uma bomba de protões vacuolar para dissolver a matriz inorgânica do osso. Este processo é essencial para a reabsorção óssea que por sua vez é um processo importante na remodelação óssea e necessário para o desenvolvimento de uma boa estrutura óssea. Segundo *Tuukkanen et al* o omeprazole é capaz de, *in vitro*, inibir estas bombas de protões osteoclásticas.^{27, 23} *Mizunashi et al* procuraram também avaliar se os IBP conseguiam interferir com este metabolismo *in vivo*. Foram avaliados 32 doentes com história de úlcera péptica, um grupo iniciou IBP enquanto o outro não realizava tratamento (sem placebo). Foi avaliada a hidroxiprolina urinária (marcador de reabsorção óssea) e o cálcio urinário e ambos tinham valores inferiores nos tratados com IBP. Paradoxalmente, a fosfatase ácida tartarato-resistente sérica, a fosfatase alcalina e a osteocalcina, que indicam aumento da remodelação óssea, estavam aumentadas nestes doentes.²⁸

A explicação patofisiológica para o aumento do risco de fratura e osteoporose pela toma continuada de IBP é plausível. Vários estudos apontam também no sentido da existência de uma

associação positiva entre supressão ácida, fratura e osteoporose. Mas, mais uma vez, os estudos realizados nesta área são maioritariamente retrospectivos e observacionais o que enfraquece a qualidade das suas conclusões. Existem ainda alguns estudos que apontam no sentido contrário de não haver associação entre IBP e fratura ou diminuição da DMO. Para se ter uma conclusão definitiva é necessária mais investigação sobre este tema, preferencialmente com estudos prospetivos e randomizados que forneçam evidências mais significativas.

Pneumonia Adquirida na Comunidade

A Pneumonia Adquirida na Comunidade é um diagnóstico muito comum e com peso relevante tanto em mortalidade como em morbilidade. Foi sugerido recentemente que um dos efeitos adversos da toma de supressores ácidos, principalmente da classe dos IBP, seria o aumento do risco de PAC e dos internamentos por esta causa.³³

Uma revisão sistemática e meta-análise por *Lambert et al* refere um RR 1,49 (IC 95% 1,16 – 1,92 $p<0.001$) para PAC, para além disto também foi verificado um aumento do risco de hospitalização por PAC com RR 1,61 (IC 95% 1,12 – 2,31 $p<0.001$) contudo não foi observado aumento do risco nos doentes tratados com H2RA. O risco aumentado para PAC não é dose-dependente nem varia com a idade do doente com supressão ácida por IBP. Contudo, era no primeiro mês de tratamento que o risco de PAC era maior com OR 2,10 (IC 95% 1,39 – 3,16). Após o primeiro mês o risco de PAC diminui para OR 1,51 (IC 95% 0,92 – 2,49) e após 6 meses atinge o plateau de OR 1,37 (IC 95% 0,85 – 2,20).³⁴

Outra meta-análise por *Eom et al* chegou a resultados semelhantes com um OR 1,34 (IC 95% 1,14 – 1,57 I^2 93,6%) para PAC. No entanto refere algumas associações que vão contra os dados da meta-análise prévia tal como uma relação dose-efeito OR 1,52 (IC 95% 1,31 – 1,76 I^2 27,5%). Também é referido nesta meta-análise que o período de maior risco é o primeiro mês e que após 6 meses é alcançado um plateau de risco. Ao contrário do estudo prévio, *Eom et al* referem uma associação positiva entre os H2RA e pneumonia, contudo é admitida uma falta de significância estatística desta associação. Também é proposta uma associação entre H2RA e pneumonia associada aos cuidados de saúde (PACS).³⁵

Uma outra meta-análise por *Johnstone et al* procurou também uma associação entre PAC e IBP e encontrou resultados semelhantes aos referidos anteriormente. No geral foi identificada

uma OR 1,36 (IC 95% 1,12 – 1,65 I² 92%). O maior risco de PAC também estava associado aos doentes tratados recentemente com IBP com posterior diminuição do risco.³⁶

Existem vários processos patogénicos propostos para explicar este aumento de incidência de PAC nos doentes tratados com IBP. A diminuição do ácido gástrico altera a flora intestinal, esta alteração associada à microaspiração do conteúdo gástrico (já de si mais prevalente nos doentes com DRGE) é um dos mecanismos propostos. Outra hipótese baseia-se no fato de terem sido identificadas recentemente bombas de prótons tanto no trato respiratório superior como no inferior ³⁷ e a sua inibição pelos IBP poder causar uma alteração do pH pulmonar e brônquico que facilita a infeção direta por agentes patogénicos. Estas propostas de mecanismos patológicos são plausíveis com o risco superior de pneumonia no primeiro mês, pois é durante este período que a flora respiratória e gastrointestinal sofre maior alteração. Outra justificação para a maior incidência de PAC no período inicial do tratamento pode ser a vulnerabilidade *a priori* do doente, ou seja, o doente com comorbilidades que inicia IBP pode adoecer enquanto o doente saudável é capaz de resistir ao risco acrescido.^{34, 35, 36}

Desta forma, e tendo em conta o peso que a morbilidade e mortalidade da PAC tem na sociedade Devem ser tidos em conta os fatores de risco para pneumonia antes de iniciar supressão ácida com IBP.

São necessários mais estudos nesta área uma vez que todos os estudos referidos apresentam grande heterogeneidade das amostras e não permitem atribuir uma relação de causalidade mas apenas confirmar uma associação positiva entre IBP e PAC. Podem ainda existir fatores confundidores não identificados. A DRGE, pela sua natureza, pressupõe um risco aumentado de pneumonia por microaspiração. O aumento de PAC no primeiro mês também pode estar associado a um viés protopático pela iniciação do IBP ter coincido com o início de uma infeção respiratória.^{34, 35, 36}

Síndrome Coronária Aguda

A síndrome coronária aguda (SCA) inclui um espectro de apresentações clínicas tal como o enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), sem elevação ST (NSTEMI) e angina instável. Nos doentes com risco para SCA, um dos tratamentos profiláticos passa pela antiagregação plaquetária com agentes antiplaquetários tal como a aspirina e inibidores da P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel e ticagrelor).³⁸ Estes fármacos antiagregantes aumentam o risco de

hemorragia digestiva gástrica e, como tal, são frequentemente associados a um IBP. Recentemente surgiu a suspeita de que os IBP poderiam estar a aumentar o risco de SCA por interferirem com a metabolização dos antiagregantes plaquetários. Atualmente a indicação do *American College of Cardiology Foundation* e outras associações é da associação de um IBP com clopidogrel apenas em doentes com história prévia de hemorragia gástrica e que os doentes com baixo risco de hemorragia gástrica não devem ser medicados com IBP por rotina.³⁹

Pensa-se que os IBP interferem com a metabolização do clopidogrel ao competirem pela enzima hepática CYP2C19. Contudo, foi observada uma diminuição da eficácia de outros agentes antiplaquetários como a aspirina e o ticagrelor e nem um nem outro necessitam de ativação pelo CYP2C19.⁴⁰ No entanto, os resultados são contraditórios se compararmos estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados (RCT). Ao analisarmos estudos observacionais, é evidente uma associação entre a toma de IBP e o aumento do risco de SCA e interação com o clopidogrel, mas ao avaliarmos os dados de alguns RCT (são escassos os realizados nesta área) essa associação parece não estar presente.⁴¹

O clopidogrel é um pró-fármaco inativo que é convertido para a sua forma ativa num processo com 2 passos pelos citocromos hepáticos (CYP450), principalmente o CYP2C19 que inibe a agregação plaquetária induzida pela adenosina 5'-difosfato (ADP) ao bloquear o recetor plaquetário P2Y₁₂. Uma vez que os IBP são metabolizados pela mesma enzima, quando se administra clopidogrel e IBP concomitantemente ocorre uma competição por esta enzima que resulta numa menor degradação de IBP (com maior tempo de atividade e maior supressão ácida) e menor ativação de clopidogrel (com menor atividade antiagregante plaquetária).³⁹

Uma revisão por *Chen et al*, avaliou vários estudos observacionais e alguns RCT e concluiu que a associação de IBP com clopidogrel influencia a agregação plaquetária mas não resulta em aumento real de *major adverse cardiovascular events* (MACE) e que o possível risco de SCA é suplantado pelo risco de hemorragia digestiva e como tal os IBP devem ser considerados nos casos de maior risco para hemorragia gástrica.³⁹

Uma meta-análise por *Cardoso et al* também reviu vários estudos que procuravam explorar a relação entre IBP e eventos cardiovasculares. Mais uma vez a associação entre mortalidade cardiovascular e a toma de IBP estava presente: Mortalidade por todas as causas OR 1,39 (IC 95% 1,19 – 1,61 p<0.001) por SCA OR 1,92 (IC 95 1,23 – 3,0 p<0.004) e por acidente vascular cerebral (AVC) OR 1,66 (IC 95% 1,40 – 1,97 p<0.001). Contudo, ao retirar da análise os estudos observacionais não randomizados e analisar apenas os RCT e *propensity score*

matched (PSM) os valores alteram-se significativamente: mortalidade por todas as causas OR 0,91 (IC 95% 0,58 – 1,40 p=0,66) por SCA OR 0,96 (IC 95% 0,88 – 1,05 p=0,35) e por AVC OR 1,47 (IC 95% 0,66 – 3,25 p=0,34). Em ambas as partes desta meta-análise o uso de um IBP concomitante com clopidogrel surtiu um efeito protetor sobre o risco de hemorragia gastrointestinal: Todos os estudos OR 0,40 (IC 95% 0,22 – 0,74 p=0,003) apenas RCT e PSM OR 0,24 (IC 95% 0,09 – 0,62 p=0,003). Os autores procuram explicar esta diferença nos resultados ao concluírem que os doentes medicados com IBP representam um grupo de maior risco cardiovascular, não pelo IBP em si mas antes pelas comorbilidades que apresentam.⁴² Uma outra revisão por *Melloni et al* também surtiu resultados semelhantes às apresentadas previamente, os estudos observacionais analisados evidenciam uma associação entre IBP e eventos cardiovasculares em doentes medicados com clopidogrel mas os RCT não apresentam tal associação.⁴¹ A maioria dos estudos que procuram uma associação entre IBP e SCA fazem-no com uma amostra de alto risco cardiovascular. Contudo, um estudo por *Shah et al* de “*data-mining*” de doentes com DRGE das bases de dados *Stanford Translational Research Integrated Database Environment* (STRIDE), 70,000 doentes, e *Practice Fusion, Inc* (PF), 227,000 doentes, procurou associar mortalidade cardiovascular (enfarte de miocárdio, paragem cardíaca, AVC, insuficiência cardíaca ou rutura de aneurisma) após diagnóstico de DRGE e medicação com 6 IBP (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, rabeprazole e dexlansoprazole). Os resultados demonstram uma OR de 1,16 (IC 95% 1,09 – 1,24) no STRIDE e 1,19 (IC 95%, 1,09 – 1,24) no PF. Este estudo sugere então que o aumento do risco de SCA é independente da medicação com clopidogrel (e SCA prévio) e do risco acrescido em idosos.⁴⁰

Nicolau et al analisaram doentes tratados para SCA sem revascularização percutânea randomizados para clopidogrel vs prasugrel e terapia concomitante com IBP e observaram que, no SCA tratado medicamente, o prasugrel apresenta menor risco para SCA quando associado a IBP do que o clopidogrel com HR de 0,61 (IC 95% 0,42 - 0,88).⁴³

A possibilidade de risco acrescido na população geral, sem fatores de risco cardiovasculares ou medicado com clopidogrel pós-SCA, pode indicar a existência de um outro mecanismo responsável pelo aumento do risco de SCA nos doentes medicados com IBP que não envolva a interferência no metabolismo do clopidogrel pela CYP2C19. A presença de outro mecanismo permitiria justificar o aumento do risco de SCA em doentes com supressão gástrica por IBP mesmo quando a antiagregação plaquetária é feita com outro fármaco que não o clopidogrel (não metabolizado pela CYP2C19).

Uma possível justificação para o aumento de risco na população geral é a inibição, por parte dos IBP, da atividade enzimática da dimetilarginina dimetilaminohidrolase (DDAH). Esta enzima é responsável por 80% da clearance da dimetilarginina assimétrica (ADMA), uma molécula endógena que inibe a atividade da síntase de óxido nítrico (NOS). A inibição da NOS endotelial (eNOS) é responsável pelo aumento da resistência vascular e promove a inflamação e trombose. Aumento da ADMA é um preditor independente para MACE. Um ensaio pré-clínico refere aumento de ADMA em ratos medicados com IBP e em células endoteliais *in vitro* de 20-30%.⁴⁰ Para além da possibilidade de aumento da ADMA também está evidenciado um efeito inotrópico negativo *ex vivo* em tecido cardíaco humano e animal.⁴⁴

Como podemos avaliar pelos estudos apresentados previamente, os resultados relativamente aos fatores de risco cardiovasculares introduzidos pelos IBP são contraditórios. Por um lado, os estudos que incluem doentes com história prévia de eventos cardiovasculares como SCA ou AVC que estão medicados com clopidogrel apresentam resultados diferentes consoante o tipo de estudo realizado (observacional versus ensaio randomizado). Nos doentes sem risco elevado para MACE os estudos são escassos, mas um estudo demonstra uma ligeira associação entre IBP e aumento de eventos cardiovasculares e procura uma explicação patofisiológica plausível para esta associação. Concluindo, nos doentes com alto risco cardiovascular deve ser tido em conta qual o risco de hemorragia gastrointestinal e medicar consoante a história do doente. São necessários mais estudos nesta área, especialmente estudos de alta evidência científica prospetivos e randomizados de forma a diminuir vieses não identificados.

Demência

A Organização Mundial de Saúde define demência como um síndrome, crónico ou progressivo, causado por várias doenças do cérebro que afetam a memória, o pensamento cognitivo, o comportamento e a capacidade de realizar tarefas diárias. Atualmente existem mais de 47.5 milhões de pessoas com demência e prevê-se que em 2050 este número triplique.⁴⁵

Estudos recentes associam o uso de IBP e o desenvolvimento de demência em idosos. Dois estudos alemães, realizados pelos mesmos investigadores, apresentam uma associação positiva entre estas duas entidades. O primeiro estudo, epidemiológico retrospectivo, por *Haenisch et al* utilizou os dados do *German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients* (AgeCoDe), um estudo coorte longitudinal multicêntrico, para avaliar o risco de

demência nos doentes idosos medicados com IBP. Após a análise dos dados, concluíram que a toma de IBP estava associada a um aumento significativo do risco de demência HR 1,38 IC 95% 1,04 – 1,83 p=0.02]. Os autores ressaltam que alguma informação relativa ao padrão de uso de IBP não estava disponível.⁴⁶

O segundo estudo, coorte prospectivo, obteve resultados semelhantes. Foram avaliados 73 679 participantes com mais de 75 anos e os participantes medicados com IBP de forma regular (2950) apresentaram um risco superior para desenvolver demência (HR 1,44 IC 95% 1,36 – 1,52 p<0.001) do que os participantes que não estavam medicados com IBP. Este segundo estudo reforça os resultados do primeiro estudo epidemiológico retrospectivo de *Haenisch et al.*⁴⁷

Uma das possíveis justificações para a demência associada a IBP é dada por uma investigação animal que demonstra um aumento da deposição extracelular de amiloide β (A β) no cérebro de ratinhos quando administrados com lansoprazole *in vivo* e *in vitro*. Esta deposição de A β é uma das principais lesões moleculares associadas à Doença de Alzheimer.⁴⁸

Por outro lado, um estudo caso controlo alemão com 11 956 participantes com demência emparelhados com controlos não dementes procurou quais os fatores de risco associados a demência no idoso encontrou um risco diminuído de demência nos idosos tratados com IBP (HR 0,94 IC 95% 0,90 – 0,97 p=0.0008). Os autores salientam que este aparente efeito protetor deve ser melhor estudado em estudos mais dirigidos.⁴⁹

Dos efeitos laterais associados à toma de IBP, a associação com demência é a mais recente. No entanto, estes estudos epidemiológicos e experimentais fornecem bases para investigações com maior evidência científica como ensaios clínicos randomizados de forma a confirmar esta relação entre IBP e demência. A base fisiopatológica proposta que envolve o aumento de depósitos de A β no cérebro é também plausível e carece de mais investigação.

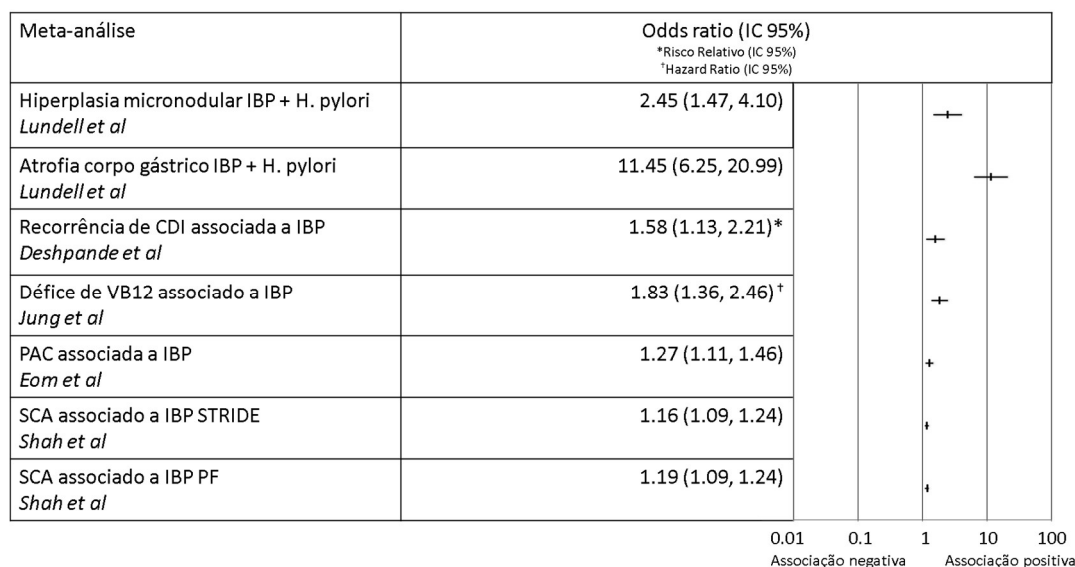


Tabela 1: Resumo dos valores totais de forest plots de diferentes meta-análises. As linhas da hiperplasia micronodular e atrofia do corpo gástrico referem-se à associação entre a presença de *H. pylori* em doentes que tomam IBP vs ausência de *H. pylori* em doentes que tomam IBP. Adaptado^{7, 20, 24, 35, 40}

Conclusão

Relativamente às complicações abordadas nesta revisão pode-se afirmar que aquela que, aparentemente, apresenta uma relação mais causal será o aumento de risco de infeção por *Clostridium difficile*. Apresenta o maior consenso na literatura recente, uma explicação biológica coerente e literatura com mais qualidade que aquela relativa a outras complicações. Apesar de não podermos afirmar causalidade entre a toma crónica de IBP e patologias como SCA, alterações histológicas gástricas, PAC, osteoporose, défices de absorção e demência, é importante salientar que existe uma associação entre estas entidades. A associação positiva, mesmo que não causal, deve ser tida em conta, pois em todos os casos se revela plausível.

Apesar de existirem muitos estudos que procuram avaliar quais as consequências da supressão ácida crónica com IBP, a grande maioria são baseados em modelos retrospectivos, observacionais e relatos de caso, que não oferecem um nível de evidência científica elevado. Mesmo que atualmente estejam publicadas algumas meta-análises e revisões sistemáticas, estas utilizam dados adquiridos sobretudo nos modelos de estudo referidos previamente. Contudo, estes estudos estabelecem uma base para a possibilidade de existência de uma relação causal entre a toma crónica de IBP e alguns dos fatores adversos relatados. De facto, as explicações biológicas para os efeitos secundários referidos são plausíveis e merecem uma análise mais cuidada de forma a esclarecer qual a via patológica real por trás das complicações mencionadas. Devido à natureza dos estudos existentes, a presença de vieses e fatores confundidores é possível

e os resultados devem, como tal, ser interpretados com cuidado. Outro fator que merece atenção é a existência de estudos com conclusões contraditórias que contribuem para a controvérsia instaurada quanto à segurança dos IBP e evidenciam a necessidade de mais e melhores estudos nesta área.

De salientar que a instituição de terapêutica de supressão ácida com IBP tem indicações definidas e estas devem ser seguidas de forma a minimizar a sobremedicação e consequente exposição desnecessária a possíveis fatores adversos. Como foi avaliado nesta revisão, os IBP não são inócuos e têm potencial para causar doença significativa e efeitos laterais importantes. Atualmente os IBP são receitados indiscriminadamente por profissionais de saúde e são fármacos de venda livre o que leva a um excesso da sua utilização. Desta forma, é importante educar a população e a comunidade médica para uma prescrição mais apropriada e regrada, de forma a evitar doença adicional sem prejudicar o doente que cumpra critérios para supressão ácida com IBP. Se este princípio de boa prática médica deve estar sempre presente, fica ainda mais reforçado pelos eventuais riscos a longo prazo dos efeitos atrás descritos.

É importante reforçar a necessidade de maior investigação nesta área, uma vez que os IBP são um dos fármacos mais utilizados a nível mundial e, caso se confirmem os efeitos adversos propostos, estes podem estar a contribuir de uma forma silenciosa para uma grande morbilidade e mortalidade a nível mundial.

Bibliografia

1. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23 Suppl 2:2-8. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x.
2. Lee MW. Design and use of a proton pump inhibitor case to integrate physiology, pharmacology, and biochemistry. *Adv Physiol Educ.* 2014;38(1):104-107. doi:10.1152/advan.00104.2013.
3. Wolfe M. 1/26/2016 Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders Official reprint from UpToDate ® www.uptodate.com ©2016 UpToDate ®. *UpToDate.* 2016:1-24.
4. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):443-454. doi:10.1016/j.bpg.2013.06.00110.
5. Infarmed. Estatística do Medicamento e Produtos de Saúde. 2014.
6. Vitoria M. WHO Model list of essential medicines for children. 2015;(March):1-10.
7. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(6):649-663. doi:10.1111/apt.13324.
8. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol.* 2009;15(1):1-16. doi:10.3748/wjg.15.1.
9. Fiocca R, Mastracci L, Attwood SE, et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(10):959-971. doi:10.1111/apt.12052.
10. Berna MJ, Annibale B, Marignani M, et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1582-1591. doi:10.1210/jc.2007-2279.
11. Krampitz GW, Norton JA. Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Adv Surg.* 2013;47(1):59-79. doi:10.1016/j.yasu.2013.02.004.
12. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12(12):CD010623. doi:10.1002/14651858.CD010623.pub2.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646-664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084.
14. Hongo M, Fujimoto K. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: A prospective study in Japan. *J Gastroenterol.* 2010;45(6):618-624. doi:10.1007/s00535-010-0207-7.
15. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010;16(19):2323-2330. doi:10.3748/wjg.v16.i19.2323.
16. Levy MD, Bhattacharya B. Sporadic fundic gland polyps with low-grade dysplasia: A large case series evaluating pathologic and immunohistochemical findings and clinical behavior. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(4):592-600. doi:10.1309/AJCPGK8QTYPUQJYL.
17. Zelter A, Fernandez JL, Bilder C, et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: A prospective study in 1,780 endoscopies. *Dig Dis Sci.* 2011;56(6):1743-1748. doi:10.1007/s10620-010-1493-x.

18. Aberra F. Clostridium Difficile Colitis. *Medscape*. 2015.
19. Mezoff EA, Cohen MB. Acid Suppression and the Risk of Clostridium difficile Infection. *J Pediatr*. 2013;163(3):627-630. doi:10.1016/j.jpeds.2013.04.047.
20. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Risk Factors for Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;(2015):1-9. doi:10.1017/ice.2014.88.
21. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1001-1010. doi:10.1038/ajg.2012.179.
22. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile Infection With Acid Suppressing Drugs and Antibiotics: Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1011-1019. doi:10.1038/ajg.2012.108.
23. Ito T, Jensen R. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;12(6):448-457. doi:10.1007/s11894-010-0141-0.Association.
24. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2015;45(4):409-416. doi:10.1111/imj.12697.
25. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(11):1110-1121. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03658.x.
26. Rozgonyi NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder*. 2010;29(1):87-99. doi:10.1080/01639360903574734.
27. Fournier MR, Targownik LE, Leslie WD. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas*. 2009;64(1):9-13. doi:10.1016/j.maturitas.2009.07.006.
28. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol*. 2009;104 Suppl (March):S2-S4. doi:10.1038/ajg.2009.44.
29. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med*. 2005;118(7):778-781. doi:10.1016/j.amjmed.2005.02.007.
30. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int*. 2008;83(4):251-259. doi:10.1007/s00223-008-9170-1.
31. Kaye JA, Jick H. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Hip Fractures in Patients without Major Risk Factors. 2008.
32. Corley D a., Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists Are Associated With Hip Fractures Among At-Risk Patients. *Gastroenterology*. 2010;139(1):93-101. doi:10.1053/j.gastro.2010.03.055.
33. Restrepo MI, Mortensen EM, Anzueto A. Common medications that increase the risk for developing community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(2):145-151. doi:10.1097/QCO.0b013e328336eac1.
34. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128004. doi:10.1371/journal.pone.0128004.

35. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183(3):310-319. doi:10.1503/cmaj.092129.
36. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(March):1165-1177. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x.
37. ALTMAN K, WALTONEN J, HAMMER N, RADOSEVICH J, HAINESIII G. Proton Pump (H⁺/K⁺-ATPase) Expression in Human Laryngeal Seromucinous Glands. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2005;133(5):718-724. doi:10.1016/j.otohns.2005.07.036.
38. Coven D. Acute coronary syndrome treatment and management. *Medscape*. 2015.
39. Chen J, Chen SY, Lian JJ, Zeng XQ, Luo TC. Pharmacodynamic impacts of proton pump inhibitors on the efficacy of clopidogrel in vivo-A systematic review. *Clin Cardiol*. 2013;36(4):184-189. doi:10.1002/clc.22094.
40. Shah NH, LePendur P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One*. 2015;10(6):e0124653. doi:10.1371/journal.pone.0124653.
41. Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(1):47-55. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001177.
42. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Hear*. 2015;2(1):e000248. doi:10.1136/openhrt-2015-000248.
43. Nicolau JC, Bhatt DL, Roe MT, et al. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: Insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes trial. *Am Heart J*. 2015;170(4):683-694. doi:10.1016/j.ahj.2015.05.017.
44. Schillinger W, Teucher N, Sossalla S, et al. Negative inotropy of the gastric proton pump inhibitor pantoprazole in myocardium from humans and rabbits: Evaluation of mechanisms. *Circulation*. 2007;116(1):57-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666008.
45. Mental WHO, Gap H, Programme A. Media centre Dementia. 2012;(April):6-9.
46. Haenisch B, Holt K Von, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. 2015:419-428. doi:10.1007/s00406-014-0554-0.
47. Gomm W, Holt K Von, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. 2016:1-7. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4791.
48. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. *PLoS One*. 2013;8(3):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0058837.
49. Booker A, Jacob LEC, Rapp M, Bohlken J, Kostev K. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. 2016:1-7. doi:10.1017/S1041610215002082.